

## سنتز سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف با یک واکنش شبه سه‌جزئی در حضور DBU به عنوان کاتالیست آلی

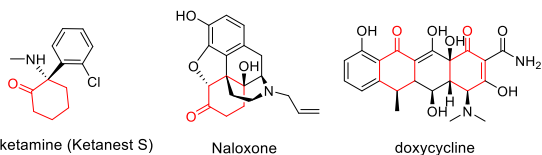
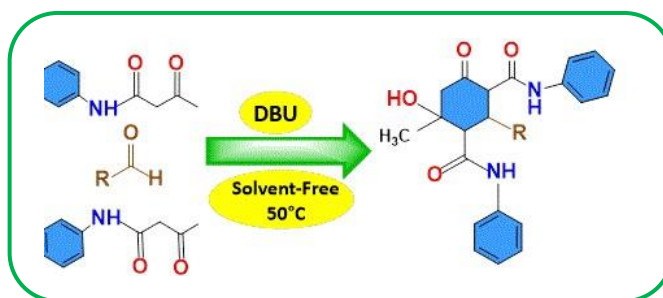
مهلا شیخ ویسی<sup>1</sup>، نورالله حاضری<sup>1\*</sup>، مریم فتاح پور<sup>1</sup> و مجتبی لشکری<sup>2</sup>

<sup>1</sup> گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه سیستان و بلوچستان، کد پستی: 674-98135، زاهدان، ایران  
<sup>2</sup> دانشگاه ولایت، دانشکده علوم، ایرانشهر، ایران

تاریخ دریافت: 29 مرداد، 1401 تاریخ پذیرش: 7 آذر، 1401

**چکیده:** واکنش شبه سه‌جزئی با استفاده از مواد در دسترس، از جمله آلدئیدهای آروماتیک/آلیفاتیک مختلف، استوستانیلید و DBU به عنوان یک باز قوی برای تشکیل سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف بررسی شد. کاتالیست مورد استفاده به عنوان کاتالیست آلی سبز، ارزان، در دسترس و کارآمد بود و محصول‌های مورد نظر با بازده بالا به دست آمدند. واکنش در دمای 50 درجه سانتی‌گراد در شرایط بدون حلال انجام شد. از ویژگی‌های این پژوهش می‌توان زمان کوتاه واکنش‌ها، جداسازی ساده و آسان محصول‌ها در سنتز این گروه از سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف اشاره کرد. محصول‌های سنتز شده با استفاده از طیف‌سنجی‌های زیرقرمز، رزونانس مغناطیسی هسته‌های هیدروژن و کربن و طیف‌سنجی جرمی مشخصه‌یابی شدند.

**کلید واژه:** سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف، شرایط بدون حلال، کاتالیست آلی، واکنش شبه سه‌جزئی



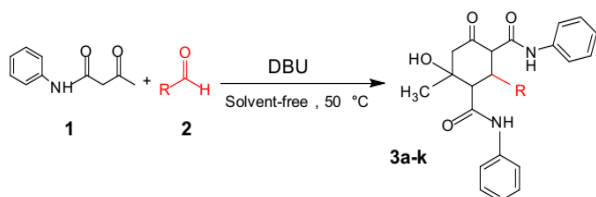
**شکل 1.** ساختار برخی از سیکلوهگزانون‌های دارای ویژگی‌های دارویی.

### 1- مقدمه

واکنش‌های چند جزئی از جمله روش‌های شیمیایی قدرتمند و محبوب برای ساختن ساختارهای مولکولی و کشف داروهای جدید در شیمی آلی هستند [1]. این نوع واکنش‌ها منجر به تولید مولکول‌های پیچیده از طریق واکنش یک ظرفی بدون نیاز به پالایش یا جداسازی واسطه‌ها در طول فرآیند می‌شوند [2]. از برتری‌های این واکنش‌ها می‌توان به ارزان بودن، سادگی واکنش‌ها، کاهش مصرف حلال و صرفه‌جویی در زمان و انرژی با تشکیل پیوندهای بیشتر اشاره کرد [3]. سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف، معرف‌های موجود در بسیاری از مواد طبیعی و داربست‌های دارویی هستند. سیکلوهگزانون‌ها به طور گسترده در بسیاری از ترکیب‌های دارویی و برای طراحی داروهای مختلف استفاده می‌شوند (شکل 1) [4-7].

علاوه بر این، سیکلوهگزانون و مشتق‌های آن کاربردهای زیادی در سنتز ترکیب‌ها و مواد مختلف دارند. به عنوان نمونه می‌توان به استفاده از سیکلوهگزانون در سنتز ایندازول [8]، کاپرولاکتام [9 و 10]، ترکیب‌های هتروسیکل و کربوکسیلیک اسید [11 و 12]، ترکیب‌های بتا-آمینوکرپونیل [13] و همچنین در تولید رزین سیکلوهگزانون فرمالدئید [14] اشاره کرد. همچنین، به دلیل

سانتی‌گراد را گزارش می‌کنیم.



شکل 3. سنتز سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف در حضور کاتالیست DBU و شرایط بدون حلال.

## 2- داده های تجربی

### 1-2- مواد و دستگاه‌ها

حلال‌ها، واکنش‌گرها و مواد شیمیایی اولیه به کار رفته در این پژوهش از شرکت مواد شیمیایی مرک آلمان، فلوکای سوئیس و سیگما-آلدریج تهیه شدند. طیف‌های زیرقرمز با دستگاه‌های زیرقرمز اسپکتروم پلاس، شیمادزو و بروکر تنسور 2 گرفته شده است. نقطه ذوب محصول‌ها نیز به وسیله دستگاه نقطه ذوب الکتروترمال 9100 اندازه‌گیری شد. طیف‌های رزونانس مغناطیس هسته در حلال  $DMSO-d_6$  و در دستگاه بروکر 300 مگاهرتز ثبت شدند. طیف‌های جرمی محصول‌ها با دستگاه اجیلنت تکنولوژی (HP) و به روش چهارقطبی گرفته شدند. کروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از ورقه‌های سیلیکاژل خریداری‌شده از شرکت مواد شیمیایی مرک آلمان انجام شد.

### 2-2- روش کار عمومی سنتز سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف

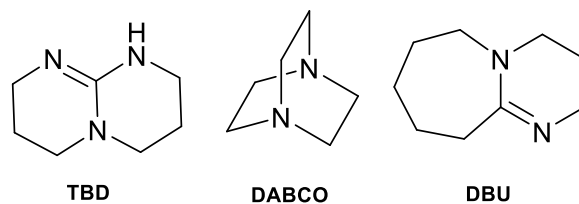
برای سنتز سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف، مخلوطی از آلدئیدها (2) (1/0 میلی‌مول)، استوانتانیلید (1) (2/0 میلی‌مول، 0/3544/ گرم) و DBU (0/03 میلی‌لیتر، 20 مول درصد) در دمای 50 درجه سانتی‌گراد در شرایط بدون حلال انجام شد. پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک دنبال شد. پس از پایان واکنش، برای به دست آوردن محصول، ابتدا مخلوط واکنش با اتانول سرد شسته و در پایان برای خالص‌سازی بیشتر، محصول در اتانول داغ حل و دوباره متبلور شد. محصول‌های خالص‌شده با استفاده از کاغذ صافی جمع‌آوری شد.

### 2-3- نتایج طیفی به‌دست‌آمده از سنتز سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف

**6-Hydroxy-6-methyl-2-(3-nitrophenyl)-4-oxo-N,N'-diphenylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3a).** White solid; Yield = 73%; mp: 227-228 °C; IR (KBr) ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 691,

وجود یک گروه کتون فعال در ساختار سیکلوهگزانون، آن‌ها یکی از نامزدهای بالقوه برای نسل دوم سوخت‌های زیستی از طریق تبدیل زیست‌توده لیگنوسلولزی هستند. سوخت لیگنوسلولز جایگزین تجدیدپذیری برای سوخت‌های نفتی معمولی است که می‌تواند گازهای گلخانه‌ای را کاهش دهد [15 و 16].

کاتالیست‌های آلی ابزاری مهم و قدرتمند در سنتزهای آلی هستند که به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردشان مانند ارزانی و در دسترس بودن، عاری بودن از فلز، قوی، غیر-سمی و سازگاری با محیط زیست، به طور گسترده‌ای مورد استفاده شیمی‌دانان آلی قرار گرفته‌اند [17]. در سال‌های اخیر، کاتالیست‌های بر پایه نیتروژن مانند بازهای لوییس دو حلقه‌ای 1،4-دی‌آزای‌سیکلو (2.2.2) اکتان (DABCO)، 1،8-دی‌آزای‌سیکلو (5.4.0) آندک-7-ان (DBU)، تری‌آزای‌سیکلودکن (TBD) و غیره شناسایی شده‌اند که کاربردهای گسترده‌ای در شیمی آلی دارند (شکل 2) [18-24]. این کاتالیست‌ها توانایی زیادی در کاتالیز کردن واکنش‌های مهم در شیمی آلی از جمله واکنش‌های ویتینگ، هنری، واکنش‌های تبادل استری و ایزوتوپی و واکنش افزایش مایکل دارند [25-29].



شکل 2. ساختار برخی از کاتالیست‌های آلی دو عاملی بر پایه نیتروژن.

DBU یک آمین نوع سوم، غیر هسته‌دوست، باز لوئیس و یک کاتالیست دو عاملی است که در سنتزهای آلی استفاده می‌شود. DBU یک کاتالیست بازی موثر و قوی در تراکم‌های آلدولی است. همچنین به عنوان یک حلال در فرآیند هیدروهلوزن‌دار کردن نیز استفاده می‌شود [30]. این کاتالیست یک باز بسیار موثر در فرآیند بسپارش دی‌لاکتون-ها [31] و سنتز پیران‌های هتروسیکلیک [24] استفاده می‌شود.

در ادامه کارهای گروه پژوهشی خود در بررسی واکنش‌های چند جزئی و همچنین کاتالیست‌های آلی [32-36]، در اینجا یک روش ساده، آسان و سازگار با محیط‌زیست برای سنتز سیکلوهگزانون‌های پر استخلاف (3a-k) از واکنش بین 2 میلی‌مول استوانتانیلید (1) و 1 میلی‌مول آلدئیدهای آروماتیک و آلیفاتیک (2) با یک واکنش شبه سه‌جزئی در حضور DBU به عنوان یک کاتالیست آلی در شرایط بدون حلال و دمای 50 درجه

129.7, 129.1, 28.7, 129.0, 124.1, 123.6, 120.4, 119.2, 113.7, 73.4, 63.4, 56.5, 55.2, 54.3; MS  $m/z$  (%): 472.3 ( $M^+$ , 0.3), 335.3 (14), 215.2 (100), 161.1 (20), 93.1 (58).

**6-Hydroxy-6-methyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-4-oxo-*N,N'*-diphenylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3d).** White solid; Yield = 65%; mp: 227-228 °C; IR (KBr) ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 691, 749, 1252, 1368, 1441, 1551, 1673, 1716, 2975, 3146, 3625.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.67 and 9.68 (2s, 2H, 2NH), 9.15 (s, 1H, br, OH), 1.32 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.57-7.45 (m, 14H, ArH), 5.08 (s, 1H, OH), 4.00 (t, 2H, CH,  $J = 12.03$  Hz), 3.86 (d, 1H, CH,  $J = 12.3$  Hz), 3.16 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 2.78 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 14.1$  Hz), 2.47 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 14.1$  Hz).  $^{13}C$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  205.1, 171.5, 166.6, 156.2, 139.3, 138.5, 130.7, 129.1, 129.0, 124.2, 123.6, 120.5, 120.3, 119.3, 115.2, 73.3, 63.5, 58.1, 54.2, 43.8, 28.9. MS  $m/z$  (%): 321.3 (13), 201.2 (100), 147.1 (30), 93.2 (83).

**6-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-2-(4-methyl-phenyl)-*N,N'*-diphenylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3e).** White solid; Yield = 49%; mp: 233-234 °C; IR (KBr) ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 689, 752, 1441, 1662, 1682, 1711, 2971, 3314, 3420;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.68 and 9.73 (2s, 2H, 2NH), 6.97-7.47 (m, 14H, ArH), 5.13 (s, 1H, br, OH), 4.12 (t, 2H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.95 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.25 (d, 1H, CH,  $J = 12.1$  Hz), 2.85 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 14.1$  Hz), 2.51 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 15.1$  Hz), 2.15 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.9, 171.2, 166.4, 139.3, 138.4, 137.6, 136.0, 129.1, 129.0, 128.5, 124.1, 123.5, 120.4, 119.2, 73.5, 63.3, 54.4, 44.0, 28.7, 21.0. MS  $m/z$  (%): 93.2 (100), 145.1 (52), 199.2 (100), 318.2 (16), 456.3 ( $M^+$ , 0.7).

**6-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-*N,N'*-diphenyl-2-(thiophen-2-yl)cyclohexane-1,3-dicarboxamide (3f).** White solid; Yield = 71%; mp: 245-246 °C; IR (KBr) ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 691, 745, 1251, 1443, 1538, 1666, 1720, 2968, 3289, 3408.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.84 and 9.83 (2s, 2H, 2NH), 6.84-7.49 (m,

756, 1347, 1443, 1531, 1691, 1709, 2978, 3288, 3587.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.72 and 9.83 (2s, 2H, 2NH), 8.34 (s, 1H, ArH), 8.03 (d, 1H, ArH,  $J = 8.4$  Hz), 7.78 (d, 1H, ArH,  $J = 7.6$  Hz), 7.57 (t, 1H, ArH,  $J = 8.4$  Hz), 6.97-7.54 (m, 10H, ArH), 5.29 (s, br, 1H, OH), 4.37 (t, 2H, CH,  $J = 12.1$  Hz), 4.06 (s, 1H, CH) 3.40 (d, 1H, CH,  $J = 16.1$  Hz), 2.94 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 15.2$  Hz), 2.53 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 13.8$  Hz), 1.41 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.2, 170.5, 166.1, 147.9, 143.1, 139.0, 138.3, 136.2, 130.1, 129.1, 129.0, 124.4, 123.9, 123.2, 122.6, 120.6, 120.4, 119.5, 73.5, 62.7, 54.7, 44.0, 28.8. MS  $m/z$  (%): 487.3 ( $M^+$ , 0.2), 93.2 (100), 141.2 (10), 173.2 (12), 230.2 (16), 350.2 (9).

**2-(4-Chlorophenyl)-6-hydroxy-6-methyl-4-oxo-*N,N'*-diphenylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3b).** White solid; Yield = 60%; mp: 233-235 °C; IR (KBr) ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 695, 752, 1445, 1532, 1660, 1714, 2971, 3303, 3394.  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.68, 9.78 (2s, 2H, 2NH), 6.98-7.43 (m, 14H, ArH), 5.21 (s, 1H, br, OH), 4.18 (t, 2H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.92 (d, 1H, CH,  $J = 12.1$  Hz), 3.26 (d, 1H, CH,  $J = 12.1$  Hz), 2.87 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 13.4$  Hz), 2.48 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 15$  Hz), 1.32 (s, 3H,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.6, 204.6, 170.8, 166.2, 139.6, 139.1, 138.3, 131.8, 130.6, 129.2, 129.0, 124.3, 128.2, 123.7, 120.4, 120.3, 119.3, 119.1, 73.4, 63.1, 54.5, 43.7, 28.6.

**2-(4-Methoxyphenyl)-6-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-*N,N'*-diphenylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3c).** White solid; Yield = 73%; mp: 230-231 °C; IR (KBr) ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 691, 753, 1252, 1444, 1542, 1654, 1718, 2970, 3393;  $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.67, 9.72 (2s, 2H, 2NH), 6.75-7.44 (m, 14H, ArH), 5.11 (s, 1H, br, OH), 4.09 (t, 2H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.88 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.62 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.21 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 2.82 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 13.8$  Hz), 2.48 (d, 1H,  $CH_2$ ,  $J = 15$  Hz), 1.31 (s, 3H,  $CH_3$ );  $^{13}C$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.9, 171.3, 166.5, 158.2, 139.3, 139.1, 138.4, 132.5,

**dicarboxamide (3i).** White solid; Yield = 70%; mp: 242-243 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 698, 743, 1444, 1542, 1634, 1668, 1720, 2924, 3283, 3450;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.95, 10.09 (2s, 2H, 2NH), 7.05-7.64 (m, 10H, ArH), 4.93 (s, br, 1H, OH), 3.48 (d, 1H, CH,  $J = 11.7$  Hz), 2.97-3.06 (m, 1H, CH), 2.86 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 2.60 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 14.1$  Hz), 2.40 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 14.1$  Hz), 1.34-1.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  205.6, 172.4, 167.3, 139.4, 138.6, 129.3, 129.2, 124.4, 123.7, 119.5, 73.3, 60.5, 54.0, 37.9, 28.7, 23.7, 12.2, 8.8; MS  $m/z$  (%): 394.3 ( $M^+$ , 7), 256.1 (46), 202.1 (18), 137.2 (58), 93.2 (100).

**6-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-*N,N'*-diphenyl-2-propylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3j).** White solid; Yield = 84%; mp: 240-242 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 692, 751, 1444, 1538, 1640, 1659, 1725, 2924, 3325, 3450.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.66 and 9.71 (2s, 2H, 2NH), 7.05-7.64 (m, 10H, ArH), 4.95 (s, 1H, br, OH), 3.45 (d, 1H, CH,  $J = 11.7$  Hz), 3.00 (t, 2H, CH,  $J = 11.4$  Hz), 2.85 (d, 1H, CH,  $J = 11.4$  Hz), 2.61 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 14.1$  Hz), 2.38 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 14.1$  Hz), 1.22-1.47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.78 (t, 2H, CH<sub>3</sub>,  $J = 11.7$  Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  206.5, 172.5, 167.4, 139.7, 139.3, 129.3, 129.3, 124.5, 123.6, 120.5, 120.3, 119.6, 73.4, 61.4, 54.1, 37.3, 34.2, 28.8, 17.7, 15.1. MS  $m/z$  (%): 408.4 ( $M^+$ , 4), 270.3 (24), 177.2 (25), 151.2 (19), 93.2 (100).

**6-Hydroxy-6-methyl-4-oxo-*N,N'*-diphenyl-2-Butyrcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3k).** White solid; Yield = 88%; mp: 245-247 °C. IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 691, 741, 1444, 1537, 1632, 1666, 1719, 2934, 3321, 3425.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.97 and 10.47 (2s, 2H, 2NH) 7.06-7.08 (m, 10H, ArH), 4.95 (s, 1H, br, OH), 3.49 (d, 1H, CH,  $J = 11.6$  Hz), 3.05 (t, 2H, CH,  $J = 11.8$  Hz), 2.88 (d, 1H, CH,  $J = 11.7$  Hz), 2.64 (d, 1H, CH,  $J = 14.0$  Hz), 2.43 (d, 1H, CH,  $J = 14.0$  Hz), 1.16-1.48 (m, 9H, CH<sub>3</sub>, 3CH<sub>2</sub>), 0.77

13H, ArH), 5.01 (s, 1H, br, OH), 4.01 (t, 2H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.88 (d, 1H, CH,  $J = 12.1$  Hz), 3.20 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 2.80 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 14.2$  Hz), 2.48 (d, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.1, 171.3, 166.3, 154.2, 142.6, 139.4, 138.5, 129.2, 129.2, 124.3, 123.8, 120.5, 119.3, 110.8, 107.1, 73.2, 60.8, 55.8, 54.1, 38.3, 28.6. MS  $m/z$  (%): 294.1 (38), 175.2 (100), 147.2 (15), 93.2 (86).

**2-(Furan-2-yl)-6-hydroxy-6-methyl-4-oxo-*N,N'*-diphenylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3g).** White solid; Yield = 86%; mp: 239-240 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 692, 748, 1445, 1542, 1668, 1722, 2924, 3294, 3450.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.83 (1s, 2H, 2NH), 6.86-7.49 (m, 13H, ArH), 5.04 (s, 1H, br, OH), 4.47 (t, 2H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.87 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.22 (d, 1H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 2.81 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 14.1$  Hz), 2.48 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 15.6$  Hz), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  203.8, 170.9, 166.3, 144.2, 139.3, 138.5, 129.2, 129.1, 126.9, 125.8, 124.8, 124.2, 123.8, 119.3, 120.3, 73.3, 64.2, 58.6.2, 54.4, 28.7. MS  $m/z$  (%): 430.3 ( $M^{+2}$ , 2), 310.2 (41), 217.2 (100), 191.2 (68), 93.2 (82).

**6-Hydroxy-6-methyl-2-(phenyl)-4-oxo-*N,N'*-diphenylcyclohexane-1,3-dicarboxamide (3h).** White solid; Yield = 77%; mp: 234-236 °C; IR (KBr) ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 689, 750, 1444, 1555, 1657, 1721, 2968, 3307, 3400;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.69, 9.74 (2s, 2H, 2NH), 6.97-7.44 (m, 13H, ArH), 5.13 (s, 1H, br, OH), 4.16 (t, 2H, CH,  $J = 12.0$  Hz), 3.97 (d, 1H, CH,  $J = 12.3$  Hz), 3.26 (d, 1H, CH,  $J = 11.7$  Hz), 2.86 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 13.8$  Hz), 2.54 (d, 1H, CH<sub>2</sub>,  $J = 14.0$  Hz), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (75.65 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  204.8, 171.3, 166.4, 140.6, 139.3, 138.4, 129.1, 128.4, 127.4, 127.3, 124.3, 123.7, 120.6, 119.4, 73.6, 63.2, 54.4, 44.6, 40.9, 40.8, 40.5, 40.3, 39.8, 39.7, 39.4, 39.2, 28.8; MS  $m/z$  (%): 443( $M^+$ , 35), 185(25), 332 (52), 425(100), 431 (39), 465 (85).

**2-Ethyl-6-hydroxy-6-methyl-4-oxo-*N,N'*-diphenylcyclohexane-1,3-**

با به‌کار بردن شرایط بهینه واکنش، سیکلوهگزانون‌های پراستخلاف با آلدنیدهای هتروآروماتیک، آلیفاتیک و آروماتیک (دارای گروه‌های الکترون‌دهنده و الکترون-گیرنده) سنتز شدند. نتایج به‌دست‌آمده در جدول 2 آورده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، سیکلوهگزانون‌های پراستخلاف با بازده خوب در زمان مناسب و با کارایی بالا به‌دست آمدند. با مقایسه نتایج به‌دست آمده مشخص می‌شود که استفاده از آلدنیدهای آلیفاتیک، سیکلوهگزانون‌های پراستخلاف را با بیشترین بازده و کمترین زمان تولید می‌کند. (جدول 2).

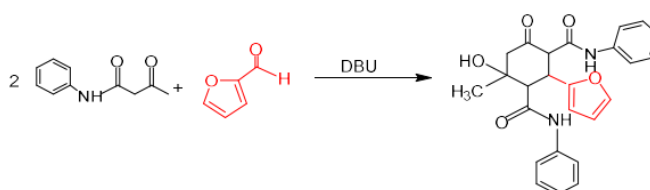
در شکل 4، سازوکار پیشنهادی برای سنتز سیکلوهگزانون‌های پراستخلاف آورده شده است. در اینجا، نقش DBU به عنوان یک کاتالیست بازی در جدا کردن هیدروژن‌های استواستائیلید به خوبی قابل مشاهده است. در ابتدا، هیدروژن اسیدی استواستائیلید (1) با جفت الکترون غیرپیوندی نیتروژن در کاتالیست DBU جدا می‌شود و حدواسط A به‌دست می‌آید. حدواسط ایجادشده با آلدنید (2) وارد واکنش می‌شود و در طی تراکم ناوونگل حدواسط B را تولید می‌کند. از سوی دیگر، کاتالیست بازی، هیدروژن استواستائیلید دوم (1) موجود در محیط را جدا می‌کند، این ترکیب با حدواسط B واکنش می‌دهد و حدواسط C را تولید می‌کند. حدواسط C با یک نوآرایی درون مولکولی می‌تواند به حدواسط D تبدیل شود. محصول نهایی، حاصل یک واکنش درون‌مولکولی است که در حدواسط D ایجاد می‌شود و در طی یک تراکم آلدولی، حلقه سیکلوهگزانون بسته می‌شود و سیکلوهگزانون‌های پراستخلاف 3a-k تشکیل می‌شوند.

(t, 2H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75.65 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 205.5, 167.4, 139.4, 138.7, 129.3, 129.2, 124.5, 123.8, 120.5, 119.7, 73.5, 61.3, 40.9, 40.5, 39.2, 39.8, 39.4, 39.2, 37.4, 31.0, 28.8, 26.2, 22.2, 14.2, 14.1. MS m/z (%): 165 (28), 202 (43), 312 (63), 310.2 (41), 405(100), 445(80), 423 (M<sup>+</sup>, 25).

### 3- نتایج و بحث

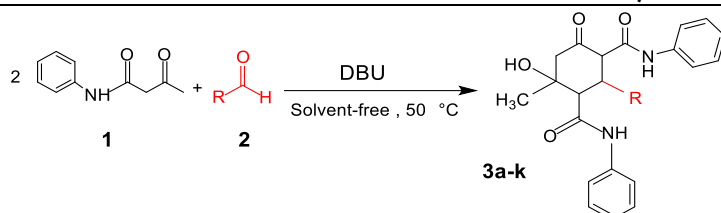
برای بهینه‌سازی سنتز سیکلوهگزانون‌های پراستخلاف، پژوهش خود را با استفاده از واکنش الگو بین استواستائیلید (2/0 میلی‌مول، 0/3544 گرم) و فورفورال (1/0 میلی‌مول، 0/096 میلی‌لیتر) در 1 میلی‌لیتر اتانول به عنوان حلال و دمای 50 درجه سانتی‌گراد با استفاده از کاتالیست DBU آغاز کردیم. در ابتدا با توجه به داده‌های جدول 1، نسبت‌های مولی مختلف DBU (5، 10، 15، 20، 25، 30 و 35 مول‌درصد) برای بهینه‌سازی مقدار کاتالیست آزمایش شد. در طی این فرآیند، بیشینه بازده واکنش در حضور 20 مول درصد DBU به دست آمد. سپس دماهای مختلف برای واکنش (40، 50، 60 و 70 درجه سانتی‌گراد) ارزیابی شد و مشخص شد که 50 درجه سانتی‌گراد بهینه‌ترین دما نسبت به دماهای دیگر است. در گام بعد، برای بررسی اثر حلال، واکنش در حلال‌های آب، نسبت‌های مختلف آب و اتانول و شرایط بدون حلال انجام شد که واکنش بدون حلال بسیار سریع‌تر پیش رفت و بالاترین بازده محصول به‌دست آمد (جدول 1).

### جدول 1. بهینه‌سازی شرایط واکنش در سنتز ترکیب 3g

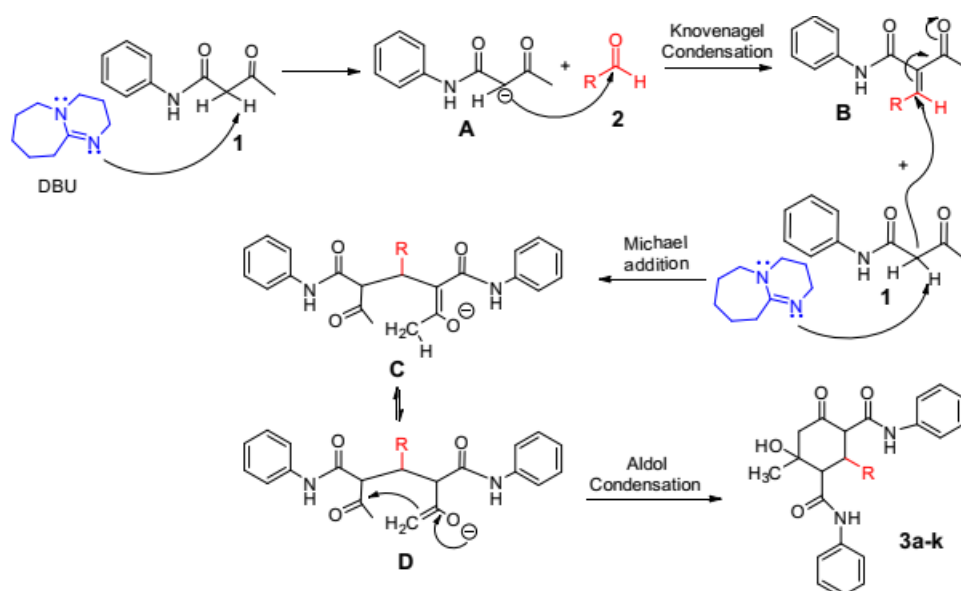


ردیف	حلال	دما (°C)	کاتالیست (مول درصد)	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)
1	بدون حلال	50	5	50	76
2	بدون حلال	50	10	25	78
3	بدون حلال	50	15	23	83
4	بدون حلال	50	20	20	86
5	بدون حلال	50	25	20	75
6	بدون حلال	50	30	20	74
7	بدون حلال	50	35	20	66
8	بدون حلال	50	0	1440	0
9	بدون حلال	40	20	20	80
10	بدون حلال	60	20	25	75
11	بدون حلال	70	20	30	64
12	اتانول	50	20	90	51
13	اتانول-آب (1:1)	50	20	120	40
14	اتانول-آب (2:1)	50	20	150	31
15	اتانول-آب (1:2)	50	20	100	45

## جدول 2. سنتز سیکلو هگزانون های پر استخلاف 3a-k



ردیف	R	محصول	زمان (دقیقه)	بازده (درصد)	نقطه ذوب (°C)	نقطه ذوب مرجع <sup>33</sup> (°C)
1	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3a	90	73	227-228	229-230
2	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3b	70	60	233-235	246-247
3	4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3c	180	73	230-231	227-228
4	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3d	190	65	227-228	233-234
5	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3e	95	49	233-234	230-231
6	2-Thienyl	3f	60	71	245-246	247-248
7	2-Furyl	3g	20	86	239-240	245-247
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3h	120	77	234-236	کار حاضر
9	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3i	65	70	242-243	248-249
10	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3j	50	84	240-242	214-243
11	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	3k	20	88	245-247	کار حاضر



شکل 4. سازوکار پیشنهادی برای سنتز سیکلو هگزانون های پر استخلاف با کاتالیست بازی DBU

مانند DBU، می‌توانند کاتالیست‌های مناسبی برای سنتز این دسته از ترکیب‌ها باشند (جدول 3).

### 4- نتیجه گیری

در پایان، با توجه به اهمیت فراوان سیکلو هگزانون‌ها، در این پژوهش تلاش شد تا روشی سبز، ساده و کارآمد برای سنتز سیکلو هگزانون های پر استخلاف با DBU به عنوان یک باز موثر و قوی و یک کاتالیست آلی دو عاملی انجام شود. واکنش‌های ارائه شده به صورت چندجزئی و تک‌طرف در دمای 50 درجه سانتی‌گراد در شرایط بدون حلال ادامه می‌یابد. از ویژگی‌های قابل توجه این روش

سیکلو هگزانون به عنوان عنصر سازنده بسیاری از ترکیب‌های آلی، کاربردهای گسترده‌ای در صنایع مختلف از جمله در داروسازی، مواد غذایی، شوینده و نرم‌کننده‌ها، تولید پلاستیک، علف‌کش‌ها و حشره‌کش‌ها دارد. پس پژوهش‌گران علاقه‌مند به توسعه و گسترش روش‌های ساده، ارزان و سازگار با محیط‌زیست برای سنتز سیکلو هگزانون-ها هستند [37]. استفاده از کاتالیست‌های آلی در شیمی و به ویژه شیمی دارویی به دلیل داشتن ابزارهای اساسی در سنتز مولکول‌های پیچیده می‌تواند بسیار موثر باشد [38]. با بررسی کاتالیست‌های مختلف در سنتز سیکلو هگزانون های پر استخلاف، این نتیجه به دست آمد که کاتالیست‌های آلی

جدول 3. مقایسه نتایج به دست آمده از سنتز محصول (3a) با کاتالیست DBU با دیگر کاتالیست‌ها

مرجع	بازده (%)	زمان	شرایط	کاتالیست	ردیف
39	85	24 ساعت	-	ArNH <sub>2</sub> I <sub>2</sub>	1
32	87	7 ساعت	EtOH, 50 °C	Et <sub>3</sub> N	2
40	87	10 دقیقه	ریز موج- 300 وات	محلول نشاسته	3
33	83	45 دقیقه	بدون حلال و 50 °C	DABCO	4
کار حاضر	73	90 دقیقه	بدون حلال و 50 °C	DBU	5

- [10] K. You, B. Wu, L. Mao, D. Yin, P. Liu, H. Luo, *Catal. Lett.* **118**, 129 (2007).
- [11] V. L. Gein, N. V. Nosova, K. D. Potemkin, Z. G. Aliev, A. P. Krivenko, *Russ. J. Org. Chem.* **41**, 1016 (2005).
- [12] V. L. Gein, T. F. Odegova, A. N. Yankinand, N. V. Nosova, *Russ. J. Gen. Chem.* **85**, 46 (2015).
- [13] K. Gong, D. Fang, H. L. Wang, Z. L. Liu, *Monatsh. Chem.* **138**, 1195 (2007).
- [14] N. Kızılcın, P. Dinçer, *J. Appl. Polym. Sci.* **129**, 2813 (2013).
- [15] J. W. Allen, A. M. Scheer, C. W. Gao, S. S. Merchant, S. S. Vasu, O. Welz, J. D. Savee, D. L. Osborn, C. Lee, S. Vranckx, Z. Wang, F. Qi, R. X. Fernandes, W. H. Green, M. Z. Hadi, C. A. Taatjes, *Combust. Flame*, **161**, 711 (2014).
- [16] S. Arvelos, O. Abrahão Jr, C. E. Hori, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, **114**, 104620 (2019).
- [17] S. C. Pan, *B. List. Organocatal.* **2**, 259 (2008).
- [18] V. Pratibha, M. Ankush, C. Swati, S. Sundaram, S. Vandana, *Chem. Select* **4**, 5394 (2019).
- [19] A. Matsumoto, M. Yamamoto, K. Maruoka, *ACS Catal.* **12**, 2045 (2022).
- [20] H. Xu, H. Lanping, Z. Guanghua, Z. Yueping, W. Yang, W. Zheng-Guang, Z. You, H. Weichun, *RSC Adv.* **12**, 7115 (2022).
- [21] K. A. Isfeld, C. Killeen, D. J. Konowalchuk, R. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **20**, 5730 (2022).
- [22] Y. B. Shen, J. Q. Zhao, Z. H. Wang, Y. You, M. Q. Zhou, W. Yuan, *Org. Chem. Front.* **9**, 88 (2022).
- [23] P. H. Vendramini, L. A. Zeoly, R. A. Cormanich, M. Buehl, M. N. Eberlin, B. R. Ferreira, *J. Mass Spectrom.* **56**, e4707 (2021).
- [24] J. M. Khurana, B. Nand, P. Saluja, *Tetrahedron* **66**, 5637 (2010).
- [25] W. Ye, J. Xu, C. T. Tan, C. H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **46**, 6875 (2005).
- [26] D. Simoni, M. Rossi, R. Rondanin, A. Mazzali, R. Baruchello, C. Malagutti, F. P. Invidiata, *Org. Lett.* **2**, 3765 (2000).
- [27] D. Simoni, R. Rondanin, M. Morini, R. Baruchello, F. P. Invidiata, *Tetrahedron Lett.* **41**, 1607 (2000).
- [28] C. Sabot, K. A. Kumar, C. Antheaume, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **72**, 5001 (2007).
- [29] U. Schuchardt, R. M. Vargas, G. Gelbard, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **99**, 65 (1995).

می‌توان به زمان نسبتاً کوتاه واکنش، افزایش بازده محصول، انجام واکنش‌ها در شرایط بدون حلال، جداسازی ساده و آسان و خالص‌سازی سیکلو هگزانون‌های پر استخلاف اشاره کرد.

#### سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از حمایت‌های شورای پژوهشی دانشگاه سیستان و بلوچستان تشکر و قدردانی می‌کند.

#### پیوست

فایل پیوست (Electronic Supporting Information (ESI)) جهت اطلاعات تکمیلی به صورت آنلاین قرار داده می‌شود.

#### \*عده‌دار مکاتبات

نشانی: ایران، زاهدان، دانشگاه سیستان و بلوچستان، دانشکده علوم، گروه شیمی، تلفن: 05431136339  
پیام‌نگار: nhazeri@chem.usb.ac.ir

#### مراجع

- [1] L. Weber, *Drug Discov. Today* **143**, 02090 (2002).
- [2] S. Brauch, S. S. van Berkela, B. Westermann, *Chem. Soc. Rev.* **42**, 4948 (2013).
- [3] B. Ganem, *Acc. Chem. Res.* **42**, 463 (2009).
- [4] M. A. I. Salem, E. A. Soliman, M. B. Smith, M. R. Mahmoud, M. E. Azab, *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **179**, 61 (2004).
- [5] O. P. J. van Linden, C. Farenc, W. H. Zoutman, L. Hameetman, M. Wijtmans, R. Leurs, C. P. Tensen, G. Siegal, I. J. P. de Esch, *Eur. J. Med. Chem.* **47**, 493 (2012).
- [6] B. A. Cunha, P. Domenico, C. B. Cunha, *Clin. Microbiol. Infect.* **6**, 270 (2000).
- [7] J. A. Culpepper-Morgan, C. E. Inturrisi, R. K. Portenoy, K. Foley, R. W. Houde, F. Marsh, M. J. Kreek, *Clin. Pharmacol. Ther.* **52**, 90 (1992).
- [8] M. Sapnakumari, B. Narayana, B. K. Sarojini, L. N. Madhu, *Med. Chem. Res.* **23**, 2368 (2014).
- [9] F. Hao, J. Zhong, P. L. Liu, K. Y. You, C. Wei, H. J. Liu, H. A. Luo, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **351**, 210 (2011).

- [30] I. Cota, R. Chimentao, J. Sueiras, F. Medina, *Catal. Commun.* **9**, 2090 (2008).
- [31] O. Coulembier, S. Moins, J. M. Raquez, F. Meyer, L. Mespouille, E. Duquesne, P. Dubois, *Polym. Degrad. Stability* **96**, 739 (2011).
- [32] M. Fatahpour, N. Hazeri, B. Adrom, M. T. Maghsoodlou, M. Lashkari. *Res C Intermed.* **44**, 2111 (2018).
- [33] N. Hazeri, M. Lashkari, M. Fatahpour, M. Sheikhveisi, *Bull. Korean Chem. Soc.* **41**, 786 (2020).
- [34] H. Pejman, N. Hazeri, M. Fatahpour, H. Faroughi Niya, *Rev. Roum. Chim.* **64**, 241 (2019).
- [35] M. Fatahpour, N. Hazeri, M. T. Maghsoodlou, *Org. Prep. Proced. Int.* **52**, 238 (2020).
- [36] H. Faroughi Niya, N. Hazeri, M. Fatahpour, *Appl. Organomet. Chem.* **35**, e6119 (2021).
- [37] A. Paramarta, D. C. Webster, *Prog. Org. Coat.* **108**, 59 (2017).
- [38] T. Masahiro, K. Chiba, H. Yamada, H. Maruyama, *Phytochemistry.* **30**, 2559 (1991).
- [39] V. L. Geina, A. N. Yankina, N. V. Nosovaa, M. V. Dmitrievb, O. E. Nasakinc, *Russian Journal of General Chemistry.* **86**, 58 (2016).
- [40] M. Jayaveersinh, R. B. Patel, *Internataional journal of scientific & Technology research*, **9**, (2020).